

# Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) – системни прояви

Проф. Петър Добрев, проф. Никола Алексиев, г-р Атанас Златев  
СБАЛББ „Св. София“

## Резюме

ХОББ е глобален здравен проблем. В последните години се натрупаха данни, които доказват, че ХОББ протича съвместно и с редица извън-белодробни заболявания: сърдечно-съдови, диабет, метаболитен синдром, рак, скелетно-мускулни промени, съдови нарушения и други. Представят се резултати от собствени проучвания за честотата и вида на придружаващи заболявания при ХОББ. Възниква проблемът дали ХОББ и протичащите с нея заболявания са резултат от действието на едни и същи рискови фактори. Търси се отговор на същественния въпрос – дали те, заедно с ХОББ, имат общ патогенетичен механизъм на развитие – резултат на системно възпаление, преминало от белодробните структури в общата циркулация. Тези заболявания играят голяма роля за протичането на ХОББ и често са причина за висока смъртност. За постигане на добри клинични резултати е необходима комплексна диагноза и лечение не само на ХОББ, но и на системните му прояви. Голямата им значимост се потвърждава от факта, че те са отразени в осъвременената дефиниция на ХОББ (GOLD – Updated, 2006).

**Ключови думи:** ХОББ, хронично системно възпаление, извън-белодробни последици, циркулиращи възпалителни клетки, възпалителни медиатори, хроничен системен възпалителен синдром

## Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) – systemic manifestations

Prof. Petar Dobrev, Prof. Nikola Aleksiev, Dr. Atanas Zlatev

## Summary

COPD is a global health problem. In the last few years a good deal of facts are accumulated, which prove that COPD is accompanied by many extra-pulmonary diseases: cardiovascular, diabetes, metabolic syndrome, cancer, bone-muscle disorders, etc. The results of authors investigation of the kind and frequency of COPD co-morbidities are presented. The problem arises, whether COPD and its co-morbidities are a result of the impact of identical risk factors. The answer to the crucial question is looked for – whether COPD and its co-morbidities share a common pathogenic mechanism of development - which is a result of a systemic inflammation passing from the lungs to the general circulation and to the different organs and systems. The co-morbidities play an important role in the course of COPD and often are leading cause of death. For achieving best clinical results, a complex

diagnostic and treatment efforts are necessary, not only for COPD, but for the co-morbidities too. The growing importance of the role of the COPD co-morbidities is confirmed by the fact, that they have found place in the up-dated definition of COPD (GOLD updated 2006)

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е глобален здравен проблем. Тя е водеща причина за смърт, болестност и нетрудоспособност в САЩ през 2000 г. – 119 000 смъртни случаи, 726 000 хоспитализации, 1,5 милиона посещения в спешните отделения и 8 милиона случаи, лекувани амбулаторно в болници и от домашни лекари (GP). Прегвижда се през 2020 г. тя да бъде третата най-важна причина за смърт и петата за инвалидност на населението.<sup>1</sup>

В нашата страна заболяват между 60 000 и 70 000 от населението. Десет години след поставяне на диагнозата смъртността е над 50%.

При ХОББ се доказва: а) хроничен обструктивен бронхит с фиброза и обструкция на малките дихателни пътища; б) емфизем с деструкция на белодробния паренхим при загуба на еластичитет и затваряне на малки дихателни пътища. Проявява се хроничен обструктивен бронхит, деструктивен емфизем и мукусна хиперсекреция.

Ключови думи в дефиницията на ХОББ от GOLD 2001 г.<sup>2</sup> са: ХОББ, слаба обратимост на ограничението на въздушния поток, прогресиращо, анормален възпалителен отговор на белите дробове към токсични частички или газове (най-често цигарен дим), които характеризират ХОББ като заболяване само на белия дроб.

Характерът и тежестта на патологичния процес се определяше от тежестта на получената бронхиална обструкция. Оценката на последната се определя със спирометрични изследвания на белите дробове.

Внимателният разбор на гореказаното разкрива някои особености на ХОББ:

■ клиничното състояние и резултатите от предприетото лечение корелират слабо с промените в степенята на обструкцията, която се

преценяваше по ФЕО<sub>1</sub>. Днес се приема, че са необходими по-обширни изследвания за проследяване на състоянието и резултатите от лечението (оценка на толерантността към физическо натоварване, образни изследвания, маркери за характеристика на възпалението – CRP и гр.);

■ водещ процес в патогенезата на ХОББ е възпалителният процес. Но той със същата характеристика участва и в патогенезата на редица други заболявания – сърдечно-съдови, бъбречни, ендокринни, скелетно-мускулни и други;

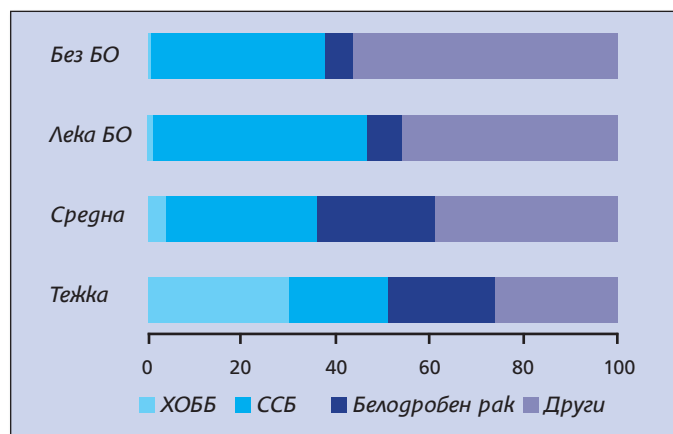
■ водещият етиологичен фактор при ХОББ е тютюнопушенето. То обаче има място и в етиологията на сърдечно-съдови, метаболитни, неопластични и други заболявания.

Внимателно проведеното клинично изследване на болните с ХОББ открива наличието на редица други белодробни и извън-белодробни заболявания: респираторни – астма, респираторни инфекции, ДН, БЕ, белодробни съдови болести; сърдечно-съдови – БС, АХ, аритмии, МИ, инсулт, периферна ангиосклероза; злокачествени – белодробен рак, други злокачествени заболявания; ендокринни – диабет; обменни – дислипидемия, затлъстяване, метаболитен синдром; стомашно-чревни – язви, ГЕРБ, езофагит; костно-мускулни – фрактури, остеопороза, остеопения, артрити, миозити, миопатии; очни – катаракта, глаукома; психични – депресия, тревожност; други – бъбречни, кожни, мигрена, лошо качество на живот.<sup>4</sup>

При клиничното изследване на 120 болни с ХОББ в СБАЛББ „Св. София“ у нас се откриват следните придружаващи заболявания: сърдечно-съдови – 75,0%, дихателна недостатъчност – 16,6%, ендокринни – 14,1%, неопластични – 9,1%, стомашно-чревни – 6,6%, неврологични – 5,8%, други – 19,1%. Само в 8,3% ХОББ е без придружаващи заболявания.

Редица проучвания хвърлят светлина на наблюдаваните при болните от ХОББ взаимодействия с други заболявания. Установена е корелационна положителна зависимост на ХОББ и неговите степени с рак на белите дробове: при болни без ХОББ рак на белите дробове се установява в 0,6%, при лека степен на ХОББ честотата на рака на белите дробове е 4%. При умерена степен – 8%. Подобна положителна връзка има и между ХОББ и СС болести: при болни от ХОББ с 10% намаление на ФЕО<sub>1</sub> – СС смъртност нараства с 28%, нефаталния коронарен инцидент – с 20%. Нарастващият риск от МИ е в пряка зависимост от тежестта на бронхообструкцията при ХОББ.<sup>5</sup> Комбинацията от ХОББ и диабет влошава изхода от ХОББ.<sup>6</sup>

При проучване на 1202 болни от ХОББ и 302 без ХОББ (контролна група за проследяване влиянието на ХОББ върху физическия функционален



Фиг. 1. От какво умират болните от ХОББ?  
Mannino et al. Respir Med 2006

капацитет – функционално изследване на дишането, 6-минутен тест с ходене, физически тестове за горни и долни крайници, динамометрия, собствена оценка) се установява, че в сравнение с КГ мускулната сила на квадрицепсния мускул е намалена с 18%, на бедрения абдуктор – с 15%, на лакетните флексори – с 17%, а силата на ръкостискането – с 10%. Изказва се мнението, че установените физически ограничения се дължат директно на ХОББ. Те са първите стъпки към последваща инвалидизация при болните от ХОББ.<sup>7</sup>

Друго проучване проследява от какво умират болните от ХОББ (фиг. 1).

От фигурата е ясно, че с нарастване на степента на бронхообструкция нараства и смъртността, дължаща се само на ХОББ. При лека и средна степен тя е минимална, като в болшинството от болните причина за фатален край са други заболявания. При тежка степен на бронхообструкция смъртността, дължаща се на самата ХОББ, нараства до 25% от починалите болни, тоест болните от ХОББ умират главно от други заболявания (сърдечно-съдови, злокачествени), а не от самата ХОББ.<sup>8</sup>

Всички тези данни говорят, че в естествения ход на ХОББ се наблюдават свързани с нея прояви и то от два вида: 1. системни последици – извън-белодробни заболявания, намиращи се в пряка причинно-следствена връзка с ХОББ и 2. придружаващи заболявания. Тези два механизма се влияят значително от екзацербациите на ХОББ. С нарастване тежестта на бронхообструкцията нараства и честотата на системните последици.<sup>9</sup>

Тези факти дават основание на редица автори да считат, че ХОББ не е болест само на белите дробове, а проява на системно заболяване. Някои даже предлагат названието хроничен системен възпалителен синдром.<sup>3</sup>

По мнение на Националния институт по сърдечни, белодробни и кръвни заболявания на САЩ за ХОББ многото съпровождащи заболявания нами-

рат обяснение в новата концепция за ХОББ като системно, имунологично и генетично обусловено заболяване. Въпреки че напредналата възраст на болните от ХОББ допринася несъмнено за съпровождращите заболявания, само тя не може да обясни напълно хетерогенността на ХОББ. Налице са комплексни взаимни въздействия между фактори от околната среда, имунни и генетични механизми. Фактът, че променен Т- и В-клетъчен отговор се наблюдава и в периферната кръв при болните от ХОББ, говори, че имунодисрегулацията при това заболяване се разпростира отчасти към белия дроб.<sup>10</sup>

Водещата роля на локалния възпалителен процес в патогенезата на ХОББ е добре проучен и познат – отразен и в дефиницията като патологичен хроничен възпалителен отговор (увеличен брой макрофаги, неутрофили и Т-лимфоцити) на белия дроб към токсични частички и газове. Прогресията на заболяването е свързана с увеличен процент на дихателни пътища, съдържащи неутрофили, макрофаги, CD4+, CD8+ клетки и В-клетки, чието активиране отделя възпалителни медиатори (IL-6, IL-8, TNF) и протеази.<sup>11</sup>

При ХОББ е налице и по-малко известното системно възпаление, както и при други хронични възпалителни заболявания, характеризирани с циркулиращи в периферното кръвообращение на различни възпалителни клетки (неутрофили и лимфоцити), чието активиране води до потенциране на цитотоксични и миграционни отговори, както и до промени в баланса оксиганти/антиоксиданти в системната циркулация. В плазмата са установени и повишени системни нива на циркулиращи възпалителни медиатори, като остро-фазови протеини (CRP, липополизахариден свързващ протеин, фибриноген) и цитокини (IL-6, TNF-alpha).<sup>12</sup>

Хипотезата за развитието на системното възпаление се базира на представата, че възпалителният процес от въздухоносните пътища, белодробния паренхим и съдовете емигрира в общата циркулация чрез белодробната съдова система и води до генерализирана възпалителна реакция в целия организъм.<sup>13</sup> Тя се потвърждава от резултатите от наскоро проведеното национално мащабно проучване в САЩ, че тютюнопушенето и редуцираната белодробна функция са свързани с повишени нива на CRP, фибриноген и левкоцитите в периферната кръв.<sup>14</sup>

Системното възпаление води до няколко системни последици при ХОББ: нежелана загуба на тегло, изразходване на мускулна маса, намален функционален капацитет и здравен статус, нарастване на сърдечно-съдовите заболявания и смърт-

ност, нарушен костен метаболизъм с последица остеопороза и костни фрактури.

Значимостта на системните последици при ХОББ като проблем намира своето потвърждение и във факта, че те са намерили място в дефиницията на ХОББ в GOLD 2006 г.<sup>15</sup> и в последващите осъвременявания – GOLD 2007 и GOLD 2008 г.<sup>16, 17</sup> „ХОББ е предотвратимо и лечимо заболяване с някои значими извънбелодробни прояви, които могат да допринесат за тежестта при отделни болни.“ В коментара се потвърждава, че ХОББ е белодробно заболяване, което, поради развитието и при дългогодишни пушачи често пъти има различни групи заболявания, свързани с цигарите или с възрастта. Самата ХОББ има също така различни значими системни извън-белодробни последици (загуба на тегло, хранителни отклонения, скелетно-мускулна дисфункция). Съществува реален увеличен риск за ИБС, МИ, остеопороза, респираторни инфекции, костни фрактури, диабет, анемия, депресия, глаукома, нарушения на съня.

### **Заклучение**

Към значимата епидемиологична характеристика (нарастваща честота и смъртност) на ХОББ, хетерогенността на клиничните ѝ прояви, честото диагностично и терапевтично подценяване, все още липса на патогенетично лечение, се прибавя и нов факт – системните ѝ прояви, които превръщат ХОББ в интердисциплинарен проблем.

Въвеждането на концепцията за ХОББ като заболяване със значими системни извън-белодробни последици ще окаже благоприятен ефект за комплексната, ранна и своевременна диагноза, терапия и профилактика както на ХОББ, така и на свързаните с нея различни заболявания, което несъмнено ще изостри вниманието на широк кръг медицински специалисти и социални работници към ХОББ и ще осигури ефективни крайни резултати.

### **Литература**

1. Center for Disease Control and Prevention – USA, Facts about COPD, 2005
2. Strategy for Diagnosis, Treatment and Prevention of COPD, 2001
3. Fabri LM and Rabe KF. *LANCET* 2007; 370:797
4. Paggiaro P. ERS Seminars 2007
5. Sin J et al. *Circulation* 2003
6. Baker A. 2006
7. Eisner MD et al. *AM J Med* 2008; 121:783
8. Mannino d et al. *Resp Med* 2006
9. Declamer M et al. *COPD – J of COPD* 2008; 5:237
10. Punturrieri A et al. *AJRCCM* 2008; 178:441.
11. Beeh KM et al. *CHEST* 2003; 121:1240
12. Wouters EF et al. *European Respiratory Monograph* 2006; 11:224
13. Van Eeden SH et al. *AJRCCM* 2001; 164:826
14. Gan VQ et al. *CHEST* 2005; 127:558.